

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002年11月7日 (07.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/087589 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/549, 45/00, 31/5377, 31/55,  
31/4709, A61P 31/04, 31/00, 43/00, C12Q 1/18, 1/02,  
G01N 33/15 // C07D 471/04, 471/08, 417/14, 417/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/04087

(22) 国際出願日: 2002年4月24日 (24.04.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
09/842,234 2001年4月26日 (26.04.2001) US  
特願2002-033133 2002年2月8日 (08.02.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一  
製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋3丁目  
14番10号 Tokyo (JP). エッセンシャルセラピュー  
ティクスインコーポレイテッド (ESSENTIAL THER-  
APEUTICS, INC.) [US/US]; 02451 マサチューセツ  
州ウォルサムメインストリート 1365 MA (US).

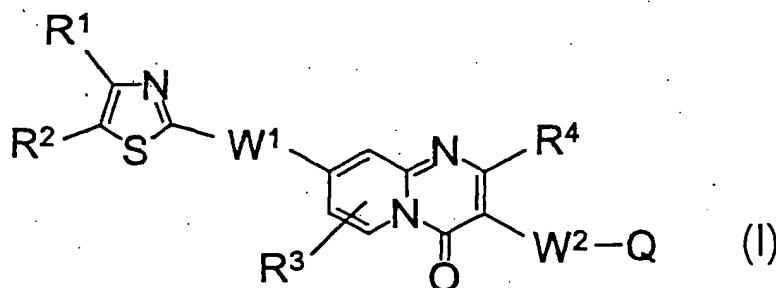
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中山 清  
(NAKAYAMA, Kiyoshi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号第一製薬株式  
会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 大塚 雅巳  
(OHTSUKA, Masami) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江  
戸川区北葛西1丁目16番13号第一製薬株式  
会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 川戸 晴  
子 (KAWATO, Haruko) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江  
戸川区北葛西1丁目16番13号第一製薬株式  
会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 奥村 亮  
(OKUMURA, Ryo) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江  
戸川区北葛西1丁目16番13号第一製薬株式会  
社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 星野 一樹  
(HOSHINO, Kazuki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江  
戸川区北葛西1丁目16番13号第一製薬株式会  
社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). ワトキンス  
ウィリアム (WATKINS, William) [GB/US]; 02451 マ  
サチューセツ州ウォルサムメインストリート  
1365 エッセンシャルセラピューティクス  
インコーポレイテッド内 MA (US). ツァン ジェイ  
ソン (ZHANG, Jason) [US/US]; 02451, マサチューセ  
ツ州ウォルサムメインストリート 1365 エ  
ッセンシャルセラピューティクス インコーポレ  
イテッド内 MA (US). パルム モニカ (PALME, Monica)  
[CA/US]; 02451 マサチューセツ州ウォルサムメ  
インストリート 1365 エッセンシャルセラピュー  
ティクス インコーポレイテッド内 MA (US). チョ  
イーソップ (CHO, Aesop) [US/US]; 02451 マサチュー

[続葉有]

(54) Title: MEDICINE FOR INHIBITING DRUG ELIMINATION PUMP

(54) 発明の名称: 薬剤排出ポンプ阻害薬



(57) Abstract: A medicine for prevention and/or therapy of a microbe infectious disease, which comprises, as an active component, a compound represented by the following formula (1): (1) wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each represent hydrogen, a halogen atom, a hydroxyl group or the like; W<sup>1</sup> represents -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- or the like; R<sup>3</sup> represents hydrogen, a halogen atom, a hydroxyl group or an amino group; R<sup>4</sup> represents hydrogen, a group of -OZ<sub>m</sub>R<sup>5</sup> (where Z<sub>m</sub> represents an alkylene group or a fluorine-substituted alkylene group or a single bond and R<sup>5</sup> represents a cyclic alkyl group, an aryl group or the like) or the like; W<sup>2</sup> represents a single bond or -C(R<sup>6</sup>)=C(R<sup>9</sup>)- (where R<sup>6</sup> and R<sup>9</sup> each represent hydrogen, a halogen atom, a lower alkyl group or the like) and Q represents an acidic group, with the proviso that W<sup>2</sup> and Q may together form a heterocyclic ring of vinylidene thiazolidinedione or an equivalent thereof; m and n each represent an integer of 0 to 2 and q represents an integer of 0 to 3.

[続葉有]



セッツ州 ウォルサム メインストリート 1365  
エッセンシャルセラビューティクスインコーポレ  
イテッド内 MA (US).

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS &  
CO.); 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目8番7号  
京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

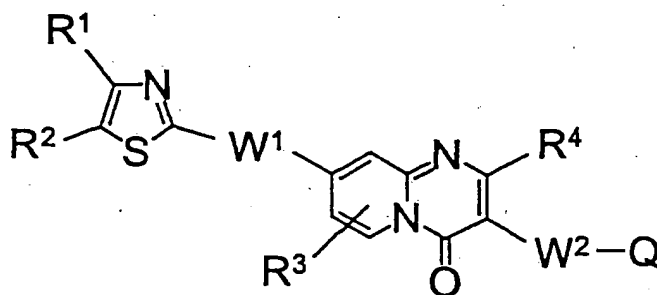
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

下記の一般式 (I) :



[R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は水素、ハロゲン原子、水酸基などを示し、W<sup>1</sup> は -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>O-,  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-などを示し; R<sup>3</sup> は水素、ハロゲン原子、水酸基、又はアミノ基を示し; R<sup>4</sup>  
は水素、基 -OZ<sub>m</sub>-R<sup>5</sup> (Z<sub>m</sub> はアルキレン基若しくはフッ素置換アルキレン基、又は  
単結合を示し、R<sup>5</sup> は環状アルキル基、アリール基などを示す) などを示し; W<sup>2</sup> は  
単結合又は -C(R<sup>8</sup>)=C(R<sup>9</sup>)- (R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> は水素、ハロゲン原子、低級アルキル基など  
を示し、Q は酸性基を示すが、W<sup>2</sup> と Q とは一緒になってピニリデンチアゾリジンジ  
オン又はその等価体である複素環を形成してもよく; m、n は 0 から 2 の整数を示  
し、q は 0 から 3 の整数を示す) で表される化合物を有効成分として含む微生物感  
染症の予防及び/又は治療のための医薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04087

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/549, 45/00, 31/5377, 31/55, 31/4709, A61P31/04, 31/00, 43/00, C12Q1/18, 1/02, G01N33/15//C07D471/04, 471/08, 417/14, 417/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/549, 45/00, 31/5377, 31/55, 31/4709, C12Q1/18, 1/02, G01N33/15//C07D471/04, 471/08, 417/14, 417/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X P, Y	WO 01/30757 A1 (Microcide Pharmaceuticals, Inc.), 03 May, 2001 (03.05.01), & AU 200079611 A	1-5 6-27
P, X P, Y	JP 2002-128768 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 May, 2002 (09.05.02), Example 7 et al. (Family: none)	5 1-4, 6-27
X Y	Sadao NISHIGAKI et al., Synthetic antibacterias. V. 7-Substituted 1-ethyl-1, 4-dihydro-4-oxo-1, 8- naphthyridine-3-carboxylic acids, Chemical Pharm. Bulletin, 1975, Vol.23, No.12, pages 3170 to 3177, Compd. No.45	5 1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
29 May, 2002 (29.05.02)

Date of mailing of the international search report  
18 June, 2002 (18.06.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04087

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4777252 A (E. R. Squibb & Sons, Inc.), 11 October, 1998 (11.10.98), Abstract & EP 303286 A                      & AU 8820919 A & DK 8804541 A                      & JP 01-096181 A & ZA 8805998 A	1-4
Y	JP 54-144397 A (Chinoiin Gyogyszer es Vegyeszeti Termekék Gyara RT.), 10 November, 1979 (10.11.79), Claim 1; page 5, upper left column, line 3 & DD 136137 A                      & AT 7802767 A & DK 7802199 A                      & FI 7801393 A & CS 7803119 A                      & SU 791240 A & CH 639382 A	1-4
X	JP 2000-224998 A (Director General of National Institute of Infections Diseases, Nobuchika ARAKAWA), 15 August, 2000 (15.08.00), (Family: none)	6-27
X	JP 61-092597 A (Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 May, 1986 (10.05.86), Page 1, lower right column, line 14 to page 2, upper left column, line 10 (Family: none)	6-27
X	Biseibutsugaku Handbook Henshu Iinkai Hen, Biseibutsugaku Handbook, Kabushiki Kaisha Gihodo, 25 December, 1957 (25.12.57), pages 1230 to 1233 "Kosei Busshitsu no Teiryoho"	6-27
Y	WO 98/17625 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 April, 1998 (30.04.98), & AU 9747221 A                      & JP 10-519225 A	6-27
Y	WO 96/33285 A1 (Microcide Pharmaceuticals, Inc), 24 October, 1996 (24.10.96), & AU 9657134 A                      & EP 823942 A1 & JP 11-503913 A                      & US 5989832 A & KR 99007899 A	6-27

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04087

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(1) Inventions of claims 1 to 5 have a special technical feature of a medicine or a medical composition for prevention and/or therapy of a microbe infectious disease comprising, as an active component, a compound represented by the general formula (I) or (II).

Whereas, (2) inventions of claims 6 to 28 have a special technical feature of a method for identifying and confirming a drug elimination pump in a microbe or a method for evaluating the effectiveness of a medicine for inhibiting a drug elimination pump, which comprises comparing the degree of growth of a microbe in the regions scattered on the surface of a solid medium wherein an antimicrobial drug is diffused in the solid medium with the degree of growth

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

of a microbe in the regions wherein an antimicrobial drug diffused in the solid medium coexist with a medicine for inhibiting a drug elimination pump contained in the solid medium.

Accordingly, there is no technical relationship between inventions (1) and (2) involving one or more of the same or corresponding special technical features, and therefore, these groups of inventions are not so linked as to form a single general inventive concept.

Consequently, the present application includes two inventions.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/549, 45/00, 31/5377, 31/55, 31/4709, A61P31-  
/04, 31/00, 43/00, C12Q1/18, 1/02, G01N33/15 // C07D471/0  
4, 471/08, 417/14, 417/12

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/549, 45/00, 31/5377, 31/55, 31/4709, C12Q1/  
18, 1/02, G01N33/15 // C07D471/04, 471/08, 417/14, 417/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX PY	WO 01/30757 A1 (マイクロサイド ファーマシューティカルズ イ ンコーポレイテッド) 2001.05.03 & AU 200079611 A	1-5 6-27
PX PY	JP 2002-128768 A (第一製薬株式会社) 2002.05.09, 実施例No. 7他 (ファミリーなし)	5 1-4, 6-27
X Y	Sadao NISHIGAKI他, Synthetic antibacterials. V. 7-Substituted 1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine- 3-carboxylic acids, Chemical Pharm. Bulletin, 1975, Vol. 23, No. 12, pages 3170-3177, Compd. No. 45	5 1-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29.05.02

国際調査報告の発送日

18.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4P

3124

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する ---- 請求の範囲の番号
Y	US 4777252 A (E.R. Squibb & Sons, Inc.) 1998.10.11, ABSTRACT & EP 303286 A & AU 8820919 A & DK 8804541 A & JP 01-096181 A & ZA 8805998 A	1-4
Y	JP 54-144397 A (キノイン・ジョージセル・エーシユ・ヴエジエー セテイ・テルメーケク・ジャーラ・エルデー) 1979.11.10, 請求項1, 第5頁左上欄第3行目 & DD 136137 A & AT 7802767 A & DK 7802199 A & FI 7801393 A & CS 7803119 A & SU 791240 A & CH 639382 A	1-4
X	JP 2000-224998 A (国立感染症研究所長、荒川宜親) 2000.08.15 (ファミリーなし)	6-27
X	JP 61-092597 A (小林製薬株式会社) 1986.05.10, 第1頁右下欄第 14行目~第2頁左上欄第10行目 (ファミリーなし)	6-27
X	微生物学ハンドブック編集委員会編, 微生物学ハンドブック, 株式 会社技報堂, 1957.12.25, p.1230-1233 「抗生物質の定量法」	6-27
Y	WO 98/17625 A1 (第一製薬株式会社) 1998.04.30 & AU 9747221 A & JP 10-519225 A	6-27
Y	WO 96/33285 A1 (MICROCIDE PHARMACEUTICALS, INC.) 1996.10.24 & AU 9657134 A & EP 823942 A1 & JP 11-503913 A & US 5989832 A & KR 99007899 A	6-27



## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(1) 請求項1-5の発明の特別な技術的特徴は、一般式(I)及び(II)で表される化合物を有効成分として含む微生物感染症の予防及び/又は治療のための医薬又は医薬組成物に用いるという点にある。

これに対し、(2) 請求項6-28の発明の特別な技術的特徴は、微生物における薬剤排出ポンプを同定・確認する方法、若しくは、薬剤排出ポンプ阻害薬の有効性の判定方法が、固体培地の表面に点在させた抗菌薬が固体培地中に拡散した領域における微生物の発育の程度と、固体培地中に拡散した抗菌薬と該固体培地中に含まれる薬剤排出ポンプ阻害薬とが共存する領域における微生物の発育の程度を比較することによるという点にある。

(以下、特別ページに続く)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第Ⅱ欄の続き)

してみれば、上記(1)(2)の発明の間には、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係があるとはいえず、これらの発明群は単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

したがって、本出願は二の発明を包含する。